

ЗНАКОМЬТЕСЬ: ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

Степаненко Татьяна Александровна

СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница №2

20 мая 2022 года

Мужчина

Возраст старше 65 лет

Стаж курения более 20 пачек/лет

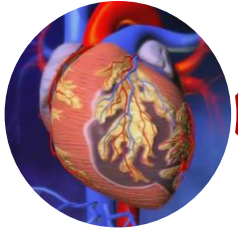
Основные жалобы кашель и одышка

**О какой патологии
подумает врач?**

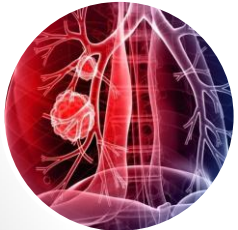
Курящий мужчина старшего возраста



**Хроническая обструктивная болезнь легких
Идиопатический легочный фиброз**



**Ишемическая болезнь сердца
Атеросклероз**



Злокачественные новообразования

Курящий мужчина старшего
возраста

**ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ
ФИБРОЗ**

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)

- особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии
- возникает преимущественно у людей старшего возраста
- поражает только легкие
- связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП).

Raghu G. et al, Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824.

Raghu G. et al, Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3–e19.

Travis W.D. et al, Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733–748.

Заболеваемость ИЛФ



6,8 до 63 на 100 000 ¹

4-7 на 100 000 ²



1 -Raghu G. et al, Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810–816.
Coultas D.B. et al, Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967–972.
2 - Richeldi L. et al, BMC Medicine 2015; 13: 237.

Расчетная заболеваемость ИЛФ в Санкт-Петербурге (5 377 503 чел.)

6,8 до 63 на 100 000 ¹

366 - 3388

4-7 на 100 000 ²

215 -376

1 -Raghu G. et al, Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810–816.
Coultas D.B. et al, Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967–972.
2 - Richeldi L. et al, BMC Medicine 2015; 13: 237.

Расчетная заболеваемость ИЛФ в Санкт-Петербурге (5 377 503 чел.)

6,8 до 63 на 100 000 ¹

4-7 на 100 000 ²



400

1 -Raghu G. et al, Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810–816.
Coultas D.B. et al, Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967–972.
2 - Richeldi L. et al, BMC Medicine 2015; 13: 237.

Клинические проявления ИЛФ

- Одышка при ранее переносимой физической нагрузке
- Кашель сухой, поверхностный, при разговоре, нагрузке
- Ощущение неполного вдоха
- Слабость
- Снижение аппетита
- Потеря веса

Гипертермия, периферическая лимфаденопатия, артриты, миалгии, «свистящее» дыхание, кровохарканье, болевой синдром в грудной клетке и поражение левых камер сердца не характерны для ИЛФ



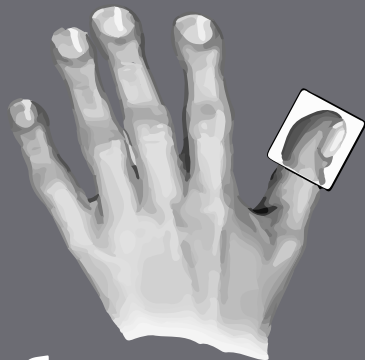
Клинические проявления ИЛФ

- *Аускультация – основа для постановки диагноза ИЛФ*



Изменения ногтевых фаланг

40% пациентов с ИЛФ



«Барабанные пальцы и часовые стекла»

Характеризуется утолщением ногтевых фаланг и изменением формы ногтей

Выявление изменения дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин пальцев рук по типу «часовых стекол» при первичном осмотре больного с ИЛФ свидетельствует о развернутой стадии болезни и ассоциируется с плохим прогнозом

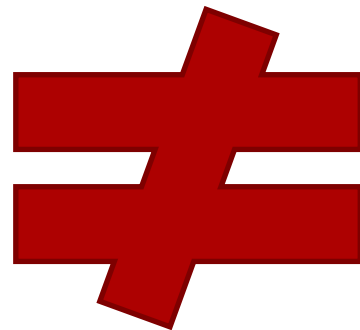
Объем обследования при подозрении на ИЛФ

- Тщательный сбор анамнеза
- Лабораторное обследование
- Спиральная компьютерная томография
- Функциональное обследование
- Фибробронхоскопия
- Обследование коморбидных состояний
- Биопсия

Объем обследования при подозрении на ИЛФ

- **Спиральная компьютерная томография**
- Тщательный сбор анамнеза
- Лабораторное обследование
- Функциональное обследование
- Фибробронхоскопия
- Обследование коморбидных состояний
- Биопсия

КТ- ОИП



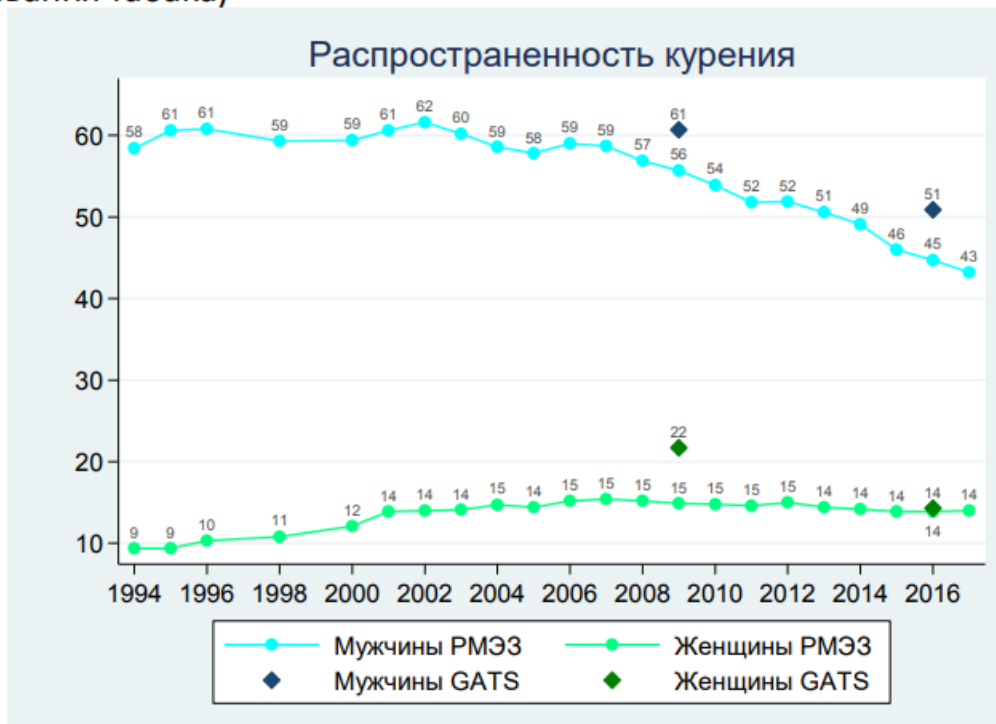
ИЛФ

Объем обследования при подозрении на ИЛФ

- **Тщательный сбор анамнеза**
- **Лабораторное обследование**
- Спиральная компьютерная томография
- Функциональное обследование
- Фибробронхоскопия
- Обследование коморбидных состояний
- Биопсия

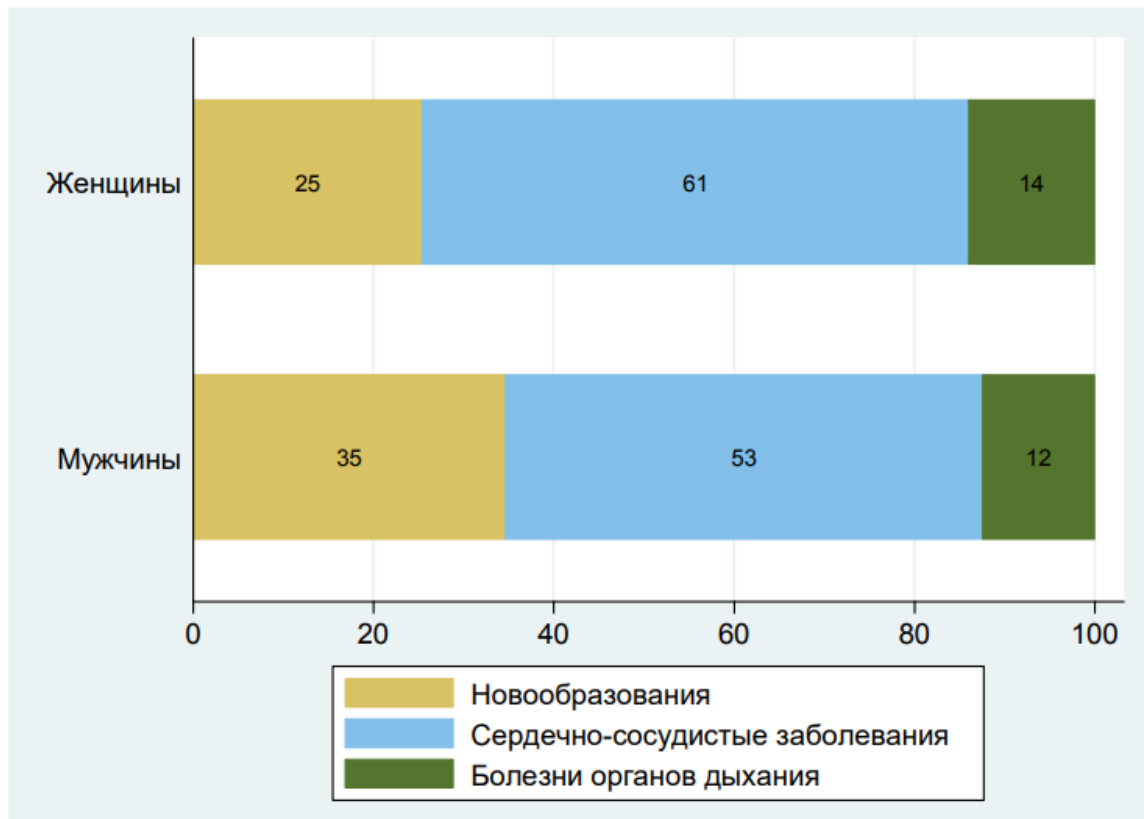
Распространенность курения в России

- Согласно данным РМЭЗ в 2017 г. курили 43% мужчин и 14% женщин. Оценки специализированных обследований (GATS, 2009 г. и 2016 г.) выше
- Основу потребления составляют сигареты с фильтром (GATS-2016: 31% взрослых курят, 3,5% используют электронные сигареты или системы нагревания табака)



[Данные о бывших курильщиках](#)

Основу смертности от болезней, вызванных курением, в 2017 г. составляли сердечно-сосудистые заболевания: 53% (мужчины) и 61% (женщины), далее следуют новообразования (25% и 35%) и болезни органов дыхания (12-14%)



Факторы риска, связанные с ИЛФ

- **курение**
- **внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением**
 - металлическая пыль (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,74 - 3,40),
 - древесная пыль (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,34 - 2,81)
 - каменная пыль (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,09 - 3,55).
 - органическая пыль (растительная или животная) в сельском хозяйстве или в быту (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,20 - 2,26)
- **гастроэзофагеальный рефлюкс**
- **метаболические (эндокринные) расстройства.**
 - сахарный диабет, гипотиреоз - независимый фактор риска ИЛФ

Генетические факторы, связанные с ИЛФ

- Около **5%** всей популяции больных ИЛФ имеют **семейный легочный фиброз** (среди кровных родственников).
- Наиболее часто (у **34%** больных с семейным легочным фиброзом и у **38%** пациентов с ИЛФ) встречается **мутация MUC5B** ;
- реже (в **25%** случаев ИЛФ и в **15%** случаев семейного легочного фиброза) **мутации генов, связанных с теломеразой** (TERT, TERC, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN) и **вызывающие укорочение теломерных участков**;
- в **3%**, в основном при семейном легочном фиброзе, - **мутации в генах сурфактантных протеинов С (SP-C) и А2 (SP-A2)**.

Выявление причин ИЗЛ

Прием лекарственных
препаратов

ли ИЗЛ

Воздействие факторов
окружающей среды дома,
на рабочем месте и в
других местах, часто
посещаемых пациентом

Гиперчувствительный пневмонит

Признаки
системного
поражения СТ

Поражение легких при СЗСТ

Лекарственные препараты, индуцирующие ИЗЛ

- Химиотерапевтические препараты (23— 51 % случаев ЛИ ИЗЛ),
 - блеомицин,
 - гемцитабин,
 - EGFR — таргетная терапия,
 - ингибиторы mTOR и ингибиторы конечных точек иммунного ответа
- Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) (6— 72 %)
 - метотрексат,
 - Лефлуномид
 - ГИБП: инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб.
- Антибиотики (6—26 %),
- Антидепрессанты (до 9 %) (флуоксетин)
- Антиаритмические препараты (до 9 %) (амиодарон)
- Статины

Гиперчувствительный пневмонит (ГП)

- ГП развивается у предрасположенных лиц после повторных воздействий антигена.
- В качестве этиотропных антигенов: антигены грибов, микроорганизмов, животных, птиц, низкомолекулярные неорганические химические вещества, лекарственные препараты, с которыми пациент контактирует в быту, на рабочем месте или в других местах.
- Во многих случаях такое воздействие не удастся установить.
- Распространенность ГП варьирует в разных регионах земного шара от 0,3 до 0,9 случаев на 100 000 населения и достигая 54,6 на 100 000 в группах риска.

Лабораторное обследование при подозрении на ИЛФ

- **ИСКЛЮЧЕНИЕ ИЗЛ-СЗСТ**

- Клинический анализ крови и СОЭ
- Уровень С-реактивного белка в крови,
- Определение содержания антинуклеарных антител (АНА) в крови (методом иммунофлуоресценции)
- Определение содержания ревматоидного фактора (РФ) в крови,
- Определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену
- Определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови

- **ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА МИОЗИТ:**

- Определение активности креатинкиназы в крови,
- Исследование уровня миоглобина в крови,
- Определение активности альдолазы в крови,
- Определение содержания антицентромерных антител в крови и др.;

- **ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СИСТЕМНУЮ СКЛЕРОДЕРМИЮ:**

- Определение содержания антител к scl-70 / топоизомеразе-1 в крови,
- Определение содержания антицентромерных антител в крови;

- **ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СИНДРОМ ШЕГРЕНА:**

- Определение содержания антител к SSA / ro и SSB / la в крови;

- **ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ВАСКУЛИТ:**

- Определение маркеров апса-ассоциированных васкулитов: PR3 (с-anca), МПО (р-anca).

Выявление СЗСТ у больного с интерстициальными изменениями в легких
ИСКЛЮЧАЕТ ДИАГНОЗ ИЛФ

Объем обследования при подозрении на ИЛФ

- Тщательный сбор анамнеза
- Лабораторное обследование
- **Спиральная компьютерная томография**
- Функциональное обследование
- Фибробронхоскопия
- Обследование коморбидных состояний
- Биопсия

Оптимальная методика ВРКТ для оценки ИЗЛ

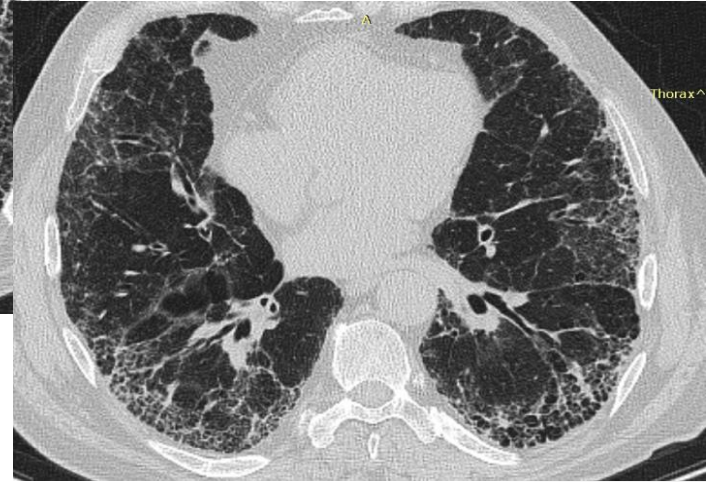
КТ-изображения без контрастирования должны быть получены на полном вдохе при соблюдении следующих условий:¹

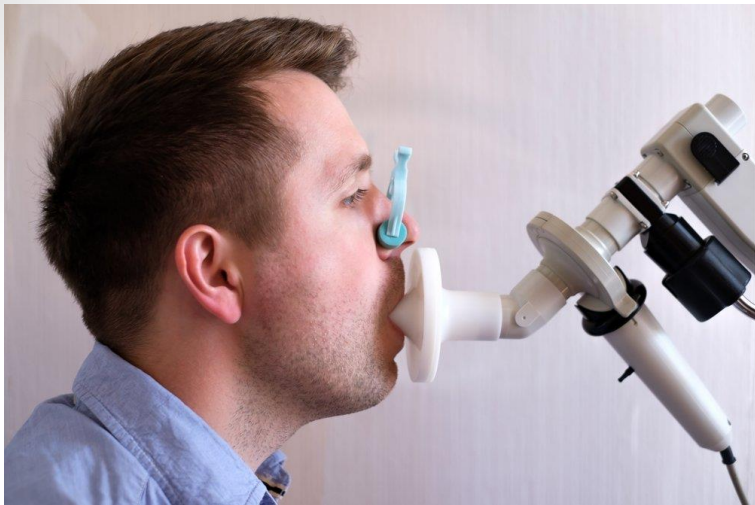
- тонкие томографические срезы (≤ 1 мм);
- алгоритм высокого пространственного разрешения;
- изображения должны быть получены на максимально глубоком вдохе;
- спиральное (объемное) сканирование;
- при сомнительных результатах сканирования в положении на спине рекомендовано выполнение сканирования в положении на животе для устранения «гравитационного эффекта» и экспираторной КТ для выявления «воздушных ловушек»;

Типичных клинических и КТВР признаков достаточно для надежной диагностики ИЛФ в >50% подозреваемых случаев, что устраняет необходимость проведения хирургической биопсии легкого²

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183 (online supplement);
2. Lynch DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:488–493.

Паттерн обычной интерстициальной пневмонии





Легочные функциональные тесты у больных с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные вентиляционные нарушения с уменьшением легочных объемов и снижением DL_{CO}

Функциональные тесты при ИЛФ

- Спирография
- Бодиплетизмография
- Исследование диффузионной способности легких
- Проведение 6-минутного шагового теста

Функциональные тесты при ИЛФ

- ФЖЕЛ – надежный индикатор для ИЛФ
- DL_{CO} является более надежным предиктором исхода заболевания, чем другие показатели функции легких в покое, но невыполнима при ФЖЕЛ менее 1500 мл¹
- **Минимально клинически значимой разницей является изменение абс. ФЖЕЛ на 2-6%, а 6-МШТ на 24-46 м.**
- **Снижение показателей ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ или $DL_{CO} \geq 15\%$ через 6–12 месяцев после установления диагноза сопровождается гораздо более высокой смертностью¹**
- При ИЛФ десатурация $< 88\%$ во время теста 6МШТ при обращении является значимым прогностическим фактором^{1,2}

1. Wells AU et al. Thorax 2008;63:1–58;

2. Lama VN et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1084–1090.

Дифференциальная диагностика ИЛФ

Другие
формы ИИП

Коллагенозы

Опухолевый
процесс



ХОБЛ

Острая и
ХСН

ТЭЛА

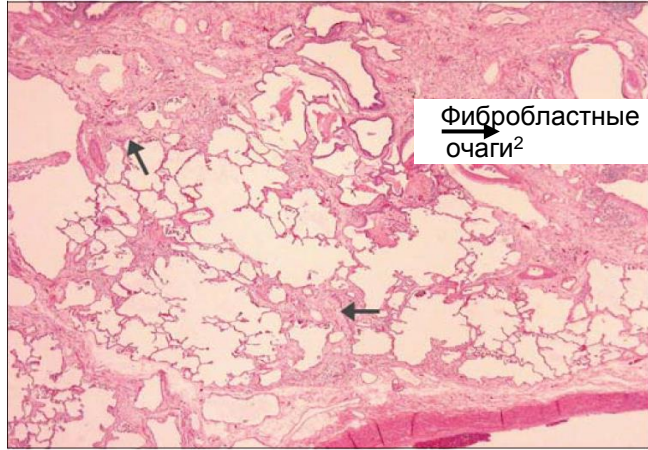
Дифференциальная диагностика ИЛФ

Методы исследования	ИЛФ	Дифференциальная диагностика
Лабораторное обследование	ЛДГ может быть повышена при ИЛФ	Воспалительные процессы Коллагенозы Васкулиты
Исследование ФВД	Рестриктивные нарушения, снижение ДСЛ	ХОБЛ
ФБС, трансбронхиальная биопсия	Специфических изменений нет	Опухолевый процесс Гранулематозные процессы Гиперчувствительный пневмонит
БАЛ	Нейтрофильный клеточный образец	С различными ИЗЛ
Эхокардиография	Специфических изменений нет, на поздних стадиях признаки ХЛС	ТЭЛА Левожелудочковая сердечная недостаточность
СКТ, КТВР, ангиорежим	Признаки ОИП	Другие варианты ИИП, ИЗЛ ТЭЛА
Хирургическая биопсия легкого	Гистологическая картина ОИП	Другие варианты ИИП, ИЗЛ

Коморбидность при ИЛФ

- **Рак легкого**
- У 12-14% больных ИЛФ
- **Легочная гипертензия**
- - наиболее частое осложнение ИЛФ (20 - 84 %, по данным разных авторов). Формирование ЛГ ведет к усилению одышки, снижению физических резервов пациента, повышает риск летального исхода
- **Гастроэзофагеальный рефлюкс**
- ГЭР сопровождается микроаспирацией желудочного содержимого и может рассматриваться как триггер альвеолярного повреждения и фактор, ухудшающий течение ИЛФ, однако нередко протекает бессимптомно.
- Большинству больных ИЛФ с бессимптомным ГЭР рекомендуется медикаментозное лечение ГЭР, хотя у отдельных больных оно нецелесообразно
- **Обструктивное апноэ сна (ОАС)**
- У 20 – 68% больных ИЛФ встречается ОАС, определяемое как увеличение индекса апноэ-гипопноэ > 15 эпизодов в час. Всем больным ИЛФ рекомендуется проводить скрининг ночной десатурации с последующей диагностикой ОАС

Биопсия: гистопатологические признаки обычной интерстициальной пневмонии



Гистологические диагностические критерии для картины ОИП¹

1. Выраженный фиброз/нарушение архитектоники, +/- поражения по типу «сотового легкого» преимущественно субплевральной/парасептальной локализации
2. Очаги фиброза в паренхиме легких
3. Наличие фибробластных очагов
4. Отсутствие признаков, не согласующихся с диагнозом ОИП

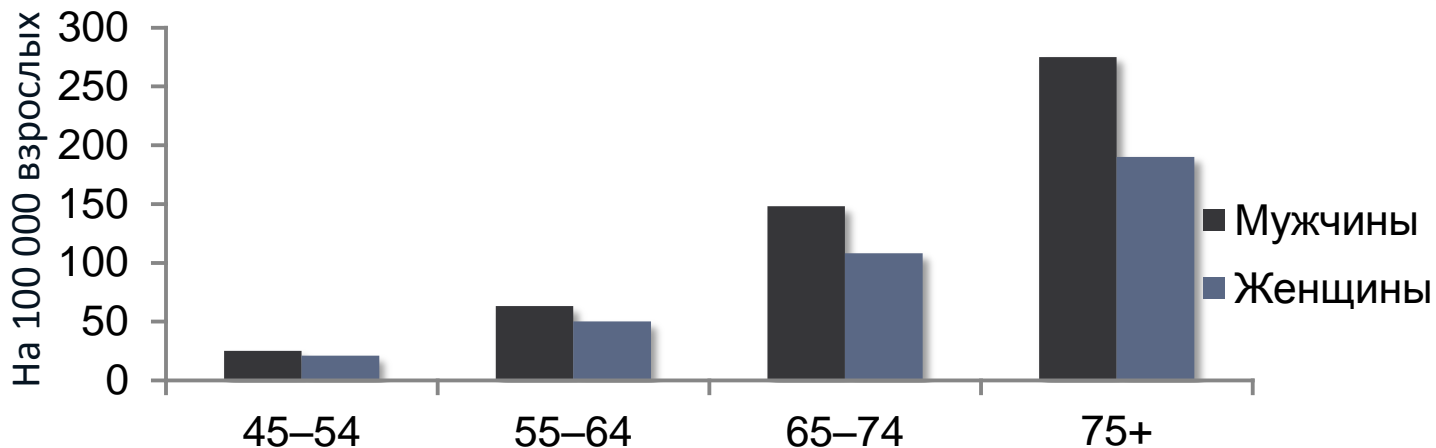
Картина ОИП определяется наличием ВСЕХ четырех критериев*

* Если какой-либо из четырех критериев отсутствует, картина ОИП не подтверждается, а классифицируется как «вероятная», «возможная» или «не ОИП». КТВР: компьютерная томография высокого разрешения; ОИП: обычная интерстициальная пневмония.

Диагностический алгоритм ИЛФ



Распространенность ИЛФ



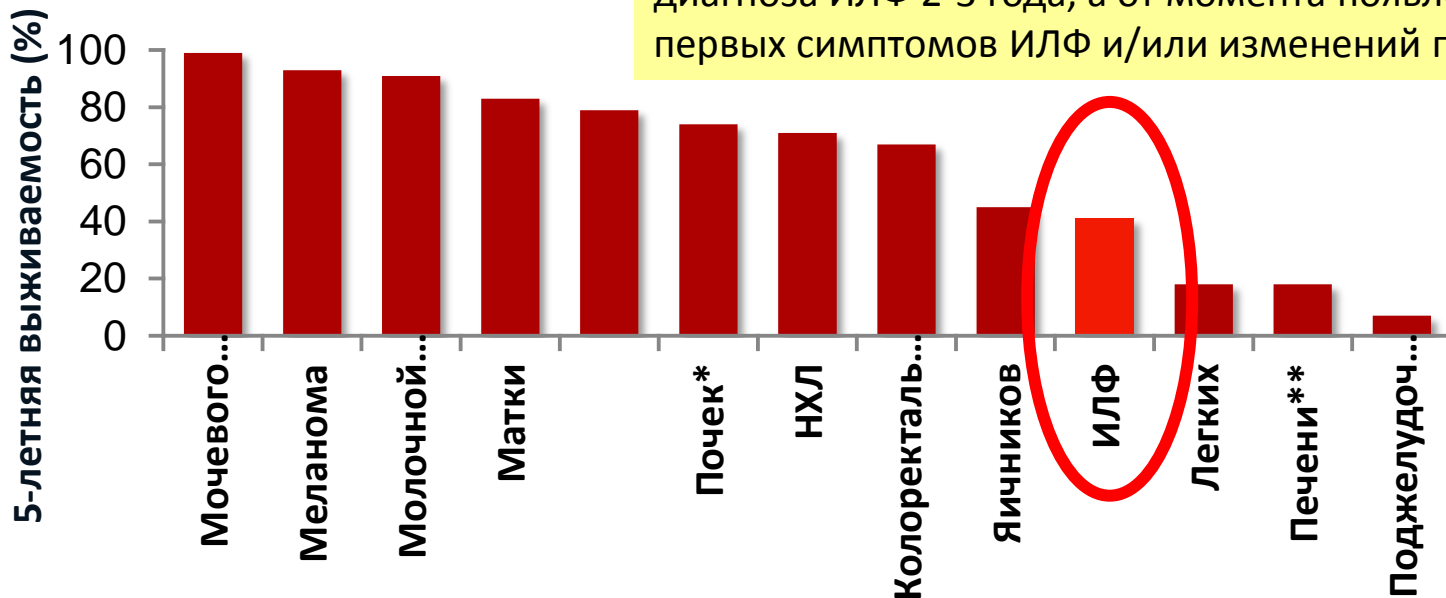
Распространенность растет с возрастом

- Общая распространенность ИЛФ возросла с 202,2 случая на 100 000 взрослых (≥ 65 лет) в 2001 г. до 494,5 случая на 100 000 взрослых в 2011 г.¹

1. Raghu G et al. Lancet Resp Med 2014;2:566–572.

Медиана 5-летней выживаемости

Медиана выживаемости от момента постановки диагноза ИЛФ 2-3 года, а от момента появления первых симптомов ИЛФ и/или изменений по КТ - 6 лет



* Почки включают почечную лоханку; ** Печень включает рак внутрипеченочных желчных протоков; 5-летняя выживаемость при раке в период 2004–2010 гг. показана по данным в Siegel RL et al. CA Cancer J Clin 2015;65:5–29. 5-летняя выживаемость при ИЛФ в период 2000–2009 гг. показана по данным в Nathan SD et al. Chest 2011;140:221–229.

Портрет пациента с ИЛФ

Клиника

- *Одышка, крепитация, «барабанные палочки», возраст старше 60 лет, курение*

Рентгенологическая картина

- *паттерн обычной интерстициальной пневмонии*

Исключение факторов, способствующих ИЗЛ

- *отсутствие клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий, исключение признаков СЗСТ*

Исключение заболеваний со схожей клинической картиной

- *Исключение ТЭЛА, опухолевых процессов, сердечно-сосудистой патологии*

Функциональные данные

- *Рестриктивные нарушения*

Гистологическая картина

- *Паттерн обычной интерстициальной пневмонии*



Церковь Сант-Игнацио, Рим, Италия